

Un canal iónico como nuevo blanco terapéutico en Cardiología: el canal de calcio del retículo sarcoplasmático

An ion channel as a new therapeutical target in Cardiology: the sarcoplasmic reticulum calcium channel

DcS. Julio Álvarez González

La Insuficiencia Cardíaca es consecuencia final de las diferentes agresiones y patologías que afectan al corazón (la bomba cardíaca). Es también una enfermedad de las personas de edad avanzada y su pronóstico, de manera general, es sombrío (alta tasa de mortalidad, hospitalizaciones frecuentes). Fisiopatológicamente, la insuficiencia cardíaca puede ser sistólica (pérdida de contractilidad miocárdica) o diastólica (alteraciones en el llenado ventricular, con función sistólica relativamente conservada). El cardiólogo sabe reconocerlas y se vale de diferentes técnicas para evaluar su severidad y el pronóstico de los pacientes y determinar el proceder terapéutico a seguir. Para evaluar la función cardíaca, el cardiólogo utiliza diferentes medios técnicos: cateterismo y cineangiografía, pruebas de esfuerzo (donde se miden diferentes parámetros fisiológicos), ecocardiografía (con *Doppler* cardíaco), resonancia magnética nuclear y la exploración funcional por gammagrafía con imágenes obtenidas con la utilización de isótopos radiactivos. Todas estas técnicas parten de principios experimentales muy sólidos, tanto físicos como biológicos, y se basan en un conocimiento bastante profundo de la fisiología cardíaca y de la fisiopatología de esta entidad.

No obstante, desde hace varios años, las concepciones en medicina han ido cambiando y se habla de una medicina molecular, a la cual se incorporan conceptos de la biología y la genética molecular. La cardiología, quizás como ninguna otra especialidad, no escapa a ello y términos como *Canalopatías* (mutaciones en canales iónicos responsables de diversas patologías cardíacas) son muy frecuentes (de hecho, las *Canalopatías* se incluyen dentro de la última clasificación de las miocardiopatías). Es por esto que el cardiólogo (el médico moderno en general) necesita cada vez más comprender este complicado lenguaje de la medicina moderna. De la misma forma que el siglo xx fue el "El Siglo de la Física", la revolución que tiene lugar en las ciencias biológicas ha hecho que este sea "El Siglo de la Biología" cuya repercusión en la mejor comprensión de los mecanismos

fisiológicos, hasta el nivel celular y molecular, lleva inevitablemente a la mejor comprensión de las Patologías y claramente a nuevas formas de tratamiento. Solo los nuevos resultados de las investigaciones básicas, permitirán encontrar nuevas aplicaciones en la clínica (y en todo aspecto de la vida moderna). De ahí la importancia que esta revolución tiene para la formación del médico moderno. Un grande de las ciencias y en particular de la fisiología cardiovascular, *Ernest Henry Starling* (médico de formación, fisiólogo de convicción) escribió en 1918: "Aquellos que están enamorados de la práctica sin ciencia, son como el piloto que va en un barco sin brújula y sin timón y nunca tiene la certeza de hacia dónde va".¹ *Starling*, sin embargo, añadió: "...No queremos que el médico que entre a la sala tenga en la punta de la lengua las propiedades y pesos atómicos de todos los elementos o que esté preparado para dar una explicación histórica todos los puntos de vista del origen del latido cardíaco. Queremos, no obstante, que el estudiante [de medicina] se haya introducido lo suficiente en las ciencias química y fisiológica como para que se haya imbuido del espíritu científico y que sepa hacia dónde tiene que voltearse para refrescar su conocimiento en cualquier materia relacionada con los problemas que enfrenta en la sala".

El progreso alcanzado en el conocimiento de la insuficiencia cardíaca, tanto a nivel experimental como clínico, ha permitido su tratamiento con cierta eficacia. Así, el médico dispone hoy en día de todo un arsenal terapéutico para su tratamiento: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, diuréticos, terapia de resincronización, etc. No obstante, se está lejos aún de lograr un manejo perfecto de la insuficiencia cardíaca. Muchos mecanismos aún no se conocen a fondo y otros están por descubrirse...

En años recientes, un "nuevo" protagonista se ha incluido con fuerza en el cuadro de la insuficiencia cardíaca. Se trata del canal de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (encargado de liberar el Ca^{2+} activador de la contracción). Por su afinidad hacia un alcaloide de origen natural, la *ryanodina*, ha sido llamado "Receptor a la Ryanodina" y debido a que la isoforma expresada en los miocitos cardíacos es la 2, la cardiología molecular se refiere a él simplemente como RyR2. De su papel en el curso de la insuficiencia cardíaca y su posible rol como "blanco" terapéutico, trata la revisión que se publica en este número especial de la Revista cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Su autor, el profesor *Guy Vassort*, actualmente en la U-637 del INSERM en Montpellier, Francia ha desempeñado un papel protagónico en las investigaciones básicas en Cardiología desde 1966. A él y su grupo de colaboradores se debe la primera caracterización de la corriente de Ca^{2+} en las células cardíacas (la "corriente lenta" o "canales lentos" de calcio) y su modulación por la estimulación β -adrenérgica. Toda su vida científica ha estado ligada a este tema. No obstante, ha hecho contribuciones brillantes a la caracterización del papel del intercambiador Na-Ca como modulador de la contracción cardíaca, las acciones de la estimulación purinérgica y el papel del ATP (fisiológico y arritmogénico) en el corazón, así como la remodelación iónica en el corazón post infartado e insuficiente, entre otras. En años recientes, él y su grupo han estudiado y caracterizado algunas propiedades de este RyR2. Contamos pues, con un criterio autorizado. La revisión nos muestra que en la insuficiencia cardíaca están presentes defectos en el funcionamiento del RyR2 que hacen que esta proteína canal tenga pérdida y provoque niveles elevados de Ca^{2+} libre intracelular (desencadenante de arritmias, reprogramación genética, etc.). ¿Cuál o cuáles son las causas de este mal funcionamiento? Existen varias: el estado de hiperfosforilación del canal (estimulación beta-adrenérgica sostenida), modificaciones por *stress* oxidativo, cambios en la estructura de la proteína -canal y disociación de proteínas que modulan la actividad del RyR2, en particular la FKBP12.6 o calstabin.

Ante la clásica pregunta "¿y todo esto para qué sirve?" la revisión nos da una respuesta evidente: la mejor comprensión de los mecanismos subyacentes permitirá un mejor enfoque terapéutico de la insuficiencia cardíaca. Y es justamente éste, uno de los aspectos importantes de la revisión: la identificación del RyR2 como "blanco" terapéutico, mostrándonos además los resultados obtenidos con un compuesto derivado de 1,4 benzotiazepinas, el K201 (inicialmente denominado como JTV519) y su análogo más específico, el S107. Estos compuestos, a nivel experimental, demuestran ser eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y las arritmias asociadas a ella. Sin embargo, la revisión nos deja ver claramente los aspectos que aún son controvertidos al respecto y, sin dejar de señalar las tremendas potencialidades existentes, nos muestra también que el camino hasta la aplicación definitiva en la clínica, puede ser largo todavía. No obstante, la identificación del sitio receptor del K201 puede, sin dudas, acortar este camino.

La revisión nos brinda además, explicación de algunos hechos observados en la clínica, en particular los efectos beneficiosos del ejercicio y de los posibles mecanismos subyacentes en las acciones positivas del tratamiento con beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la insuficiencia cardíaca. Constituye, definitivamente, un excelente documento que nos muestra cómo las investigaciones básicas son la fuente de la que se nutre la investigación aplicada, que brinda como culminación los elementos para mejorar la salud humana.

Otro grande de la Medicina, *Claude Bernard*, el gran impulsor de la Medicina Experimental, científica, en fecha tan lejana como 1865 escribió:² "Conservar la salud y curar las enfermedades, ese es el problema de la medicina desde sus orígenes y del cual busca aún la solución científica ... En nuestros tiempos, gracias al considerable desarrollo y la potente ayuda de las ciencias físico-químicas, el estudio de los fenómenos de la vida, ya bien en el estado normal o en el patológico, [la medicina científica] ha tenido progresos sorprendentes que cada día se multiplican más y más ... Es evidente que la medicina se dirige definitivamente hacia la vía científica ... abandona poco a poco la región de sistemas para ser cada día más analítica y entrar gradualmente en el método de investigación común a las ciencias experimentales. Para abarcar el problema médico completamente, la medicina debe componerse de 3 partes esenciales: la fisiología, la patología y la terapéutica ..."

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Starling EH. The Medical Education in England: the overloaded curriculum and the incubus of the examination system. 1918. Brit. Med. J. II: 258-259.
2. Bernard C. Introduction à l'étude de la Médecine Expérimentale. 1865. Eds Baillière et fils, Paris.